

مقاله مروری

ارزیابی الگوی اپیدمیولوژی کووید-۱۹ با استفاده از عدد مولد پایه: یک مقاله مروری آموزشی

مجید میرمحمدخانی^{۱*} (M.D, Ph.D)، فاطمه پاک‌نظر^{۱*} (Ph.D)، علی رشیدی‌پور^۳ (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۲/۹

Paknazar2306@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۳۱۶۸۴۶

چکیده

بعد از آغاز همه‌گیری کووید-۱۹ در شهر ووهان چین و گسترش آن به کشورهای دیگر، مقابله با آن به عنوان یک اضطراب بین‌المللی در همه کشورها به طور جدی در دستور کار دولت‌ها قرار گرفت. کشور ما نیز از این همه‌گیری مصون نماند. اقدامات موثر برای مبارزه با این ویروس جدید، قطعاً باید مبتنی بر شناخت صحیح الگوی اپیدمیولوژی و ارزیابی انتشار آن در جامعه باشد. در این شرایط درک صحیح و استفاده به‌جا از شاخص‌ها یا روش‌های مبتنی بر علم اپیدمیولوژی بیش از پیش مورد نیاز مسئولین و تصمیم‌گیرندگان است. یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین این شاخص‌ها که در اغلب همه‌گیری‌ها من جمله همه‌گیری کووید-۱۹ مورد توجه و استفاده قرار می‌گیرد، عدد مولد پایه (R_0) است. با توجه به افزایش نیاز جامعه پزشکی و کارکنان بهداشتی به درک عمیق‌تر مفاهیم اپیدمیولوژی در برخورد علمی با همه‌گیری‌ها، نگارش این مقاله با هدف تعریف و کاربرد R_0 در ارزیابی و پایش الگوی اپیدمیولوژی کووید-۱۹ در جامعه انجام شد.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، همه‌گیری، اپیدمیولوژی، عدد مولد پایه

مقدمه

سطح دنیا ۹۵/۶٪ بیماران به ترتیب متعلق به پنج کشور دارای بیش‌ترین موارد ابتلا یعنی چین (۸۰/۶۹۵ مورد)، کره جنوبی (۷/۱۳۱ مورد) ایتالیا (۵/۸۸۳ مورد)، ایران (۵/۸۲۳ مورد) و فرانسه (۹۴۹ مورد) بودند [۳]. زمان زیادی لازم نبود تا کشور آمریکا را نیز درگیر یکی از بدترین بحران‌های تاریخ نماید. سیر فزاینده بیماری بر اساس هشتاد و ششمین گزارش سازمان بهداشت جهانی مربوط به ۱۵ آوریل ۲۰۲۰، آمار مبتلایان به حدود دو میلیون نفر رسید که بیش از ۶۰۰ هزار نفر از مبتلایان مربوط به قاره آمریکا بودند [۳].

از آغاز همه‌گیری - خصوصاً بعد از اعلام سراسری مشکل به عنوان یک وضعیت اضطراری بین‌المللی توسط سازمان بهداشت جهانی - رویکرد مقابله با ویروس در همه کشورهای جهان به طور جدی در دستور کار دولت‌ها و مسئولین بهداشتی کشورها قرار گرفت [۲]. وقتی بررسی‌ها و پایش‌های علمی نشان دادند اقدامات جدی و سختگیرانه انجام شده در کشورهایی نظیر کره جنوبی و چین در تغییر ماهیت گسترش

در آخرین روزهای منتهی به پایان سال ۲۰۱۹، دولت چین به طور رسمی بروز وقوع همه‌گیری (اپیدمی) با یک نوع ویروس جدید از خانواده کرونا را که بعدها کووید-۱۹ نام گرفت اعلام کرد [۱]. خیلی زود نه تنها بیماری به شهرها و مناطق مختلف کشور چین، بلکه به کشورهای دیگر قاره کهن گسترش پیدا کرد. دیری نیابید که گسترش بیماری از آسیا عبور کرد و تبدیل به یک همه‌گیری جهانی (پاندمی) شد [۲]. با گذشت کم‌تر از سه ماه از شروع همه‌گیری، بیش از یک‌صد هزار مورد ابتلا و حدود چهار هزار مرگ ناشی از بیماری در سطح جهانی گزارش شد [۳]. در همان زمان که ده‌ها کشور شاهد بروز فزاینده موارد جدید بودند، الگوی گسترش بیماری در کشور چین رو به کاهش نهاد. در ابتدای گسترش جهانی بیماری برخی کشورها مثل ایران و ایتالیا به طور مشخص بیش‌تر از بقیه درگیر بیماری شدند [۴]. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی در تاریخ ۷ مارس ۲۰۲۰، از ۱۰۵/۰۴۴ بیمار گزارش شده در

میزبانی که در آن نحوه انتشار عامل بیماری‌زا در میان سلول‌ها و در درون بدن میزبان تحلیل می‌شود که موضوع بحث این مقاله نیست، ب) الگوی اپیدمیولوژی بیماری که به تحلیل انتشار و گسترش بیماری در جامعه می‌پردازد [۱۱].

اولین گام برای تحلیل اپیدمیولوژی این است که جامعه بر اساس ایمنی یا حساسیت افراد نسبت به بیماری به سه دسته کلی تقسیم شوند: (۱) افراد حساس، (۲) افراد بیمار و (۳) افراد ایمن [۱۱]. دانش موجود در خصوص ویروس کووید-۱۹ به عنوان یک ویروس نوپدید نشان می‌دهد گروه سوم تنها کسانی هستند که به دنبال ابتلا به بیماری بهبود یافته‌اند. بدیهی است که بقیه مردم در یکی از دو دسته حساس یا بیمار قرار می‌گیرند و هنوز دسته چهارمی برای این ویروس قابل تعریف نیست. دانش آتی بشر اطلاعات دقیق‌تری در خصوص صحت این تقسیم‌بندی در اختیار خواهد گذاشت و خواهد توانست به پرسش‌های موجود درباره موارد احتمالی ایمنی ذاتی، مدت مصونیت بعد از ابتلا و امکان تکرار عفونت با این ویروس پاسخ دهد [۷، ۱].

ترکیب جمعیتی سه گروه فوق در جامعه ابداً ثابت نیست و تحت تاثیر روابطی است که میان آن‌ها وجود دارد [۱۱]. این روابط کاملاً به "قدرت عفونت‌زایی بیماری" و "بهبودی" از آن بستگی دارد. شکل ۱ به درک این روابط کمک می‌کند. لازم به ذکر است که در این الگو برای ساده‌سازی از تغییرات غیرمنتظره موثر بر تولد و مرگ و میر چشم‌پوشی شده است.

با توجه به این که ویروس کووید-۱۹ یک عامل بیماری‌زای نوظهور و جدید می‌باشد، پس به تعداد کافی افراد "حساس" در جامعه برای ابتلا وجود دارد که این خود زمینه بروز یک همه‌گیری را در سطح گسترده فراهم می‌کند. حجم زیاد مرادوات و رفت و آمدهای اجتناب‌ناپذیر امروزی به اشکال درون و برون مرزی نیز امکان عالم‌گیر شدن آن را به راحتی توجیه می‌کند [۱۲].

از سوی دیگر، ایجاد و شدت همه‌گیری در یک بیماری واگیر بسیار وابسته به "قدرت عفونت‌زایی بیماری" است که خود به راه سرایت و میزان سرایت بستگی دارد. برخی بیماری‌ها برای انتقال نیازمند وسیله یا ناقل هستند. مثلاً انتقال بیماری مالاریا بدون دخالت بیولوژیکی پشه آنوفل ممکن نیست. اما خیلی از بیماری‌ها بدون واسطه و به سرعت منتقل می‌شوند. کووید-۱۹ مانند بسیاری از ویروس‌های مشابه نظیر سارس یا آنفلوآنزا، قابلیت انتقال مستقیم را داراست. علاوه بر انتقال مستقیم نشان داده‌اند که به دلیل ماندگاری نسبتاً طولانی روی سطوح زنده و بی‌جان بیماری به طور غیرمستقیم نیز منتقل می‌شود. لذا این ویروس ماهیتاً دارای امکان بالایی از سرایت است. اما جدای از راه انتقال، عامل مهم و موثر دیگر بر قدرت

یابنده بیماری در کشور و به تبع آن کاهش موارد ابتلا و مرگ و میر بسیار موثر بوده است، با الگو قرار دادن این کشورها، اهتمام و اقدامات عمومی برای مبارزه هر چه موثرتر با همه‌گیری این ویروس افزایش یافت [۵، ۱].

اقدامات به موقع و موثر برای مبارزه با این ویروس عجیب و نوظهور، نیازمند شناخت صحیح الگو و پایش هوشمندانه و مستمر همه‌گیری در جامعه است. لازم است گسترش بیماری با استفاده از علم اپیدمیولوژی و به کمک شاخص‌های صحیح و عالمانه مورد پایش مداوم قرار بگیرد [۷، ۶]. با کمک روش‌های بعضاً پیچیده ریاضی و آمار، رویکردهای مختلفی در اپیدمیولوژی برای مدل‌سازی و بررسی الگوی یک همه‌گیری تعریف شده است [۹، ۸]. یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین این روش‌ها که در اپیدمی کووید-۱۹ نیز زیاد به آن توجه شده و اساس تصمیم‌گیری‌ها قرار گرفته است، شاخصی است به نام عدد مولد پایه (Basic Reproduction Number) که آن را با نماد R_0 نمایش می‌دهند [۱۰].

شدت و گسترش همه‌گیری با کووید-۱۹ نیاز جامعه پزشکی به آشنایی بیش‌تر و درک عمیق‌تر از مفاهیم اپیدمیولوژی را در برخورد علمی با همه‌گیری‌ها بیش از پیش آشکار کرده است [۷]. هدف از نگارش این مقاله این است تا ضمن بیان مفهوم این شاخص، مروری ساده و کاربردی بر نحوه استفاده و تفسیر اپیدمیولوژیست‌ها از آن در ارزیابی و پایش الگوی اپیدمیولوژی کووید-۱۹ صورت گیرد.

روش بررسی

ابتدا با استفاده از کلید واژگان Basic, COVID-19, Basic Reproductive Ratio, Reproduction Number, Outbreaks, Epidemic, Epidemiology, Estimation, و R_0 یک جستجوی هدفمند در منابع علمی موجود و متون منتشرشده صورت گرفت. پس از ارزیابی کیفی مقالات و اطمینان از اعتبار منابع مطالب مرتبط استخراج، جمع‌بندی و در قالب مقاله مروری حاضر تدوین شد. چارچوب مقاله به این ترتیب است که ابتدا مطالبی در خصوص اهمیت تحلیل الگوی اپیدمیولوژی همه‌گیری‌ها و مفهوم تعادل اپیدمیولوژی در بیماری‌های واگیر ارائه شد. سپس موضوعات اصلی مربوط به عدد مولد پایه شامل تعریف، مفهوم، محاسبه و تفسیر ارائه شد. در پایان و قبل از نتیجه‌گیری مطالبی در مورد ایمنی گروهی و ارتباط آن با عدد مولد پایه آورده شد.

تحلیل الگوی اپیدمیولوژی:

با تکیه بر علم ریاضی و شیوه‌های مدل‌سازی، الگوی انتشار بیماری در دو حالت قابل تحلیل است. الف) الگوی درون

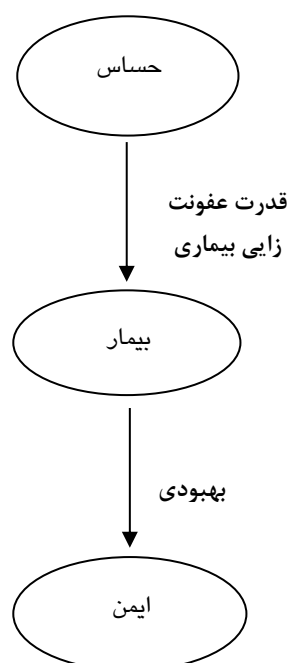
در شرایط همه‌گیری این تعادل کاملاً بهم می‌خورد. قبل از ظهور کووید-۱۹ الگوی تعادل بدون بیماری برای جامعه قابل تعریف بود. اما با بروز اولین موارد ابتلا، الگو از حالت تعادل خارج شد و یک همه‌گیری رخ داد. این سناریو در انتها محتوم به قرار گرفتن در یک الگوی تعادلی اندمیک خواهد بود. اما بسیار مهم است که این تعادل نهایتاً کی و با صرف چه هزینه‌ای (از دیدگاه ابتلا و مرگ و میر) به انجام خواهد رسید [۷، ۱۰]. نوع و زمان اقدامات و مداخلات کنترلی در پایان این ماجرا بسیار مهم و تاثیرگذار خواهد بود. برآورد عدد مولد پایه (R_0) در پایش وضعیت یک همه‌گیری تا رسیدن به تعادل اپیدمیولوژیک دارای اهمیت و ارزش است [۱۰]. در مطالب بعدی این موضوع بیش‌تر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

تعریف و مفهوم عدد مولد پایه. یکی از مهم‌ترین و کاربردی‌ترین شاخص‌های مورد استفاده برای نشان دادن الگوی گسترش کووید-۱۹ عدد مولد پایه یا (R_0) است [۱۳]. طبق تعریف به متوسط تعداد افراد حساس اطلاق می‌شود که به دنبال تماس با یک بیمار به آن بیماری مبتلا شده‌اند. این شاخص اساساً نشان می‌دهد که یک بیماری عفونی چقدر قدرت سرایت دارد [۱۰]. در مفاهیم اپیدمیولوژی مورد اولیه سرایت ($primary$ case) به فرد بیماری اطلاق می‌شود که بیماری را به یک جمعیت وارد می‌کند. مورد اولیه در طول دوره عفونت‌زایی خود بیماری را به تعداد معدودی از افراد جامعه که با آن‌ها تماس داشته منتقل می‌کند. این بیماران طبق تعریف موارد ثانویه ($secondary$ cases) نامیده می‌شوند. هر مورد ثانویه خود بیماری را به افراد حساس دیگری منتقل می‌کنند. این چرخه به طور ادواری تکرار می‌شود و بیماری در جامعه گسترش می‌یابد. محاسبه مستقیم عدد مولد پایه زمانی امکان‌پذیر است که در یک جامعه با جمعیت کاملاً حساس تعداد ابتلای مردم به بیماری از مورد اولیه به دقت رصد شود. در این صورت می‌توان با محاسبه میانگین تعداد افرادی که هر بیمار می‌تواند دیگران را مبتلا کند، مستقیماً عدد مولد پایه را محاسبه نمود [۱۳].

قدرت سرایت بیماری ابتدا یک مقدار ثابت نیست و دائم تغییر می‌کند. لذا برآورد آن در ابتدا، واسط و پایان همه‌گیری می‌تواند کاملاً متفاوت باشد. با توجه به این که عدد مولد پایه طبق تعریف بایستی بر اساس سیر گسترش بیماری در جامعه کاملاً حساس محاسبه گردد، لذا نماد R_0 به عدد مولد پایه فقط در محاسبات یا برآوردهای ابتدای وقوع همه‌گیری قابل استفاده است و با گذشت زمان و کاهش تعداد افراد حساس در جامعه آن را با نماد R_t یا برای سادگی با نماد R نشان می‌دهند [۱۳]. از نظر تئوری عدد مولد پایه به سه عامل بستگی دارد: الف) خطر انتقال بیماری به ازای هر تماس که خود به دو عامل نوع

سرایت کووید-۱۹، میزان سرایت بیماری است که خود تحت تاثیر دو عامل میزان تماس مردم جامعه با یک‌دیگر و بیماری‌زایی ویروس قرار می‌گیرد [۱۱]. بیماری‌زایی به این معناست که به شرط برقراری تماس و انتقال به بدن میزبان چقدر امکان القا عفونت و به دنبال آن وقوع بیماری وجود دارد که کاملاً به شرایط عامل و میزبان بستگی دارد. باید به این نکته مهم توجه شود که "قدرت عفونت‌زایی بیماری" هرگز عدد ثابتی نیست. چرا که تحت تاثیر تعداد افراد "بیمار" در جامعه قرار می‌گیرد [۱۱]. اگر در یک نقطه زمانی خاص (t)، درصد "بیماران" جامعه را با نماد P_t ، میزان سرایت بیماری را با نماد C_t و قدرت عفونت‌زایی بیماری را به صورت تابع $f(I)$ تعریف کنیم، فرمول ۱ ارتباط میان این سه عامل را نشان می‌دهد [۱۱]:

$$f(I, t) = C_t \cdot P_t \quad \text{فرمول ۱}$$



شکل ۱. رابطه میان افراد جامعه در ارتباط با بیماری ناشی از ویروس کووید-۱۹

مفهوم تعادل اپیدمیولوژی:

انتشار بیماری و سرایت آن در جامعه بر اساس رابطه فوق همیشه در حال حرکت به سمت یک الگوی تعادلی است. از دیدگاه علم اپیدمیولوژی دو نوع الگوی تعادلی در بیماری‌ها قابل تعریف است. الف) تعادل بدون بیماری که در آن جامعه - قطعاً یا تقریباً - عاری از بیماری است و از این نظر به ثبات رسیده است. مثلاً در حال حاضر برای بیماری آبله در جامعه بشری شرایطی از تعادل بدون بیماری قابل تعریف است، ب) تعادل اندمیک که بیماری به صورت اندمیک (یا بومی) در جامعه وجود دارد و بروز موارد جدید از یک الگوی ثابت و قابل انتظار تبعیت می‌کند [۱۱].

بیماری و نوع تماس بستگی دارد. با توجه به این که بیماری کووید-۱۹ از راه تماس مستقیم با افراد و سطوح آلوده انتقال پیدا می‌کند، کاهش این خطر با رعایت دستورات بهداشت فردی نظیر شستشوی صحیح و مستمر دست‌ها، ضدعفونی کردن مداوم سطوح، استفاده صحیح از وسایل محافظت فردی مثل ماسک و رعایت فاصله فیزیکی در معاشرت با دیگران قابل کاهش است. طبق برآوردهای به عمل آمده مقدار این خطر در تماس‌های معمولی بین ۱۰ تا ۲۰٪ تخمین زده شده است [۱۴]. (ب) متوسط تعداد تماس‌های یک فرد در واحد زمان که کاملاً به تراکم جمعیت، میزان و نحوه رفت و آمدها در جامعه، فرهنگ مردم و شاخص‌های اجتماعی بستگی دارد و با اقداماتی نظیر محدودیت یا ممنوعیت برگزاری اجتماعات، کاهش مسافرت یا رفت و آمدها، کاهش میزان مرادوات، جداسازی بیماران یا افراد مشکوک به بیماری و قرنطینه افراد به ظاهر سالم قابل تعدیل است. (ج) متوسط دوره عفونت‌زایی که گرچه یک شاخص بیولوژیکی ثابت تلقی می‌شود، اما با مداخلات درمانی و تجویز آنتی‌بیوتیک‌های موثر امکان کاهش آن وجود دارد. برآوردها در بیماری کووید-۱۹ نشان می‌دهند این دوره از ۱۴ روز در موارد خفیف (به طور متوسط ۵ روز قبل از بروز علائم و ۹ روز بعد از آن) تا چند ده روز در موارد شدید و طولانی متغیر است [۱۵-۱۸]. استفاده از داروهای موثر بر سیر بیماری نیز می‌تواند باعث کاهش طول دوره عفونت‌زایی شود. برخی شواهد در بیماری کووید-۱۹ نشان داده‌اند که استفاده از برخی داروها نظیر هیدروکسی کلروکین می‌تواند با تسریع زمان بهبودی باعث کاهش دوره عفونت‌زایی بیماری شود [۱۹، ۲۰].

علاوه بر محاسبه مستقیم که همیشه به راحتی امکان‌پذیر نیست، می‌توان با استفاده از پیش‌فرض‌های علمی و با تحلیل روند زمانی بروز، نسبت به برآورد عدد مولد پایه بر اساس مدل‌های ریاضی اقدام نمود. در خصوص اپیدمی کووید-۱۹، اولین برآوردها بیش‌تر مربوط به مسافران کشتی دیاموند پرنسس و کانون اولیه شناخته شده بیماری یعنی ووهان در کشور چین بوده است. جدول ۱ تعدادی از برآوردهای گزارش شده را نشان می‌دهد.

در همه‌گیری کووید-۱۹، برآورد عدد مولد پایه بر اساس متآنالیز انجام شده روی تعدادی از مقالات بین ۱/۴۰ تا ۳/۳۸ (متوسط ۳/۳۲) و دامنه برآوردهای به عمل آمده از آن بین ۱/۹۰ تا ۶/۴۹ بوده است [۲۷]. بر این اساس، اگر ما این شاخص را برای بیماری کووید-۱۹ عدد ۳ فرض کنیم به این معناست که یک بیمار در ابتدای اپیدمی به طور متوسط سه نفر را مبتلا می‌کند. این شاخص برای بیماری‌های مختلف واگیردار متفاوت است. به عنوان مثال برآورد این عدد برای سرخک و بر اساس آخرین همه‌گیری‌های ثبت شده، بین ۱۵ تا ۱۸ بوده است که در مقایسه با ویروس کووید-۱۹ نشان‌دهنده قابلیت انتقال به مراتب بیش‌تر بیماری است (تقریباً ۵ برابر). اما برآورد آن برای آنفلوآنزا ۱/۵ بوده است که موید سرایت‌پذیری نسبتاً کم‌تر آنفلوآنزا نسبت به کووید-۱۹ است. گرچه عموماً از عدد مولد پایه برای ارزیابی و پیش‌بینی سرعت گسترش بیماری در جامعه استفاده می‌کنند، اما توجه به این نکته مهم ضروری است که عدد مولد پایه اصولاً قابلیت سرایت و به تبع آن میزان گسترش بیماری را اندازه‌گیری می‌کند نه سرعت گسترش آن را [۱۱، ۱۳]. افزایش سرعت همه‌گیری باعث جاماندن نظام درمانی از خدمت‌رسانی به بیماران- خصوصاً بیماران بدحال- به دلیل اشباع ظرفیت مراکز بیمارستانی می‌شود که این خود هزینه‌ها و تبعات همه‌گیری را به طور نامطلوبی افزایش می‌دهد. گرچه سرعت گسترش بیماری به قابلیت سرایت آن کاملاً ارتباط دارد، اما به عوامل مهم دیگری هم وابسته است که به دلیل پیچیدگی در این مقاله مجال بحث در مورد آن‌ها نیست. از مهم‌ترین این عوامل می‌توان به کیفیت و کمیت اقدامات پیشگیرانه نظیر بهداشت و محافظت فردی، قرنطینه، محدودیت در رفت و آمد، تعطیلی اجتماعات و ... اشاره کرد که سیر همه‌گیری را کندتر می‌کند. در مقابل بروز هم‌زمان اتفاقات پیش‌بینی نشده نظیر بلایای طبیعی (سیل، زلزله) یا جنگ به طور غیر قابل‌کنترلی می‌تواند به افزایش دامنه و سرعت گسترش بیماری در جامعه منتهی شود. به این عوامل اخیر اصطلاحاً اتفاقات فراگسترش‌دهنده (super-spreader events) می‌گویند [۲۸].

جدول ۱. تعدادی از برآوردهای گزارش و منتشر شده از عدد مولد پایه (R_0) در بیماری کووید-۱۹

نویسنده اول مقاله	برآورد	توضیح
ژانگ و همکاران [۲۱]	۲/۰۶ تا ۲/۵۲	بر اساس اطلاعات مسافران کشتی دیاموند پرنسس
چوئی و همکاران [۱۴]	۳/۴۷ تا ۳/۵۴	برآورد از اطلاعات اپیدمی در کره جنوبی
کیولی و همکاران [۲۲]	۱/۴ تا ۳/۹	برآورد از اطلاعات اپیدمی در چین
لیو و همکاران [۲۳]	۲/۳۲ تا ۳/۶۳	برآورد از اطلاعات اپیدمی در چین
ابوت و همکاران [۲۴]	۲/۰ تا ۲/۷	برآورد از اطلاعات اپیدمی در چین
کوچارسکی و همکاران [۲۵]	۱/۱۵ تا ۴/۷۷	برآورد از اطلاعات اپیدمی در چین
سانچه و همکاران [۲۶]	۴/۷ تا ۶/۶	برآورد از اطلاعات اپیدمی در چین
علی محمدی و همکاران [۲۷]	۱/۴۰ تا ۳/۳۸	متآنالیز منتشر شده براساس مقالات مربوط به اپیدمی در چین

نحوه اندازه‌گیری عدد مولد پایه در همه‌گیری:

در بسیاری از همه‌گیری‌ها من جمله همه‌گیری اخیر کووید-۱۹، به دلیل بالا بودن درصد بیماران تحت بالینی و بدون علامت و نیز کم‌شماری‌های قابل انتظار در نظام مراقبت - خصوصاً در شرایطی که مراقبت از بیماری عموماً به صورت غیرفعال (passive) انجام می‌شود- امکان شناسایی موارد اولیه و ثانویه و محاسبه مستقیم عدد مولد پایه به راحتی امکان‌پذیر نیست. اما با استفاده از روش‌ها و مدل‌های بعضاً پیچیده ریاضی امکان برآورد دقیق عدد مولد پایه وجود دارد [۲۹، ۲۱، ۱۵، ۱۴]. در کنار روش‌های پیچیده، رویکردهای ساده‌تری نیز برای دستیابی به برآوردهای قابل قبول وجود دارد. در بسیاری از همه‌گیری‌ها، یک روش ساده برای برآورد تقریبی عدد مولد پایه استفاده از متوسط سن آلودگی به یک عامل عفونی است که بیش‌تر برای بیماری‌هایی کاربرد دارد که انتظار می‌رود این عدد نسبتاً بزرگ باشد [۱۳] (فرمول ۲):

$$R_0 = 1 + L/A \quad \text{فرمول ۲:}$$

در فرمول ۲، L عبارت است از متوسط طول عمر یا همان امید به زندگی افراد در جمعیت و A متوسط سن در زمان آلودگی است. به عنوان مثال اگر متوسط سن ابتلا به سرخک ۵ سالگی و امید به زندگی را ۸۰ سال در نظر بگیریم، عدد مولد پایه ۱۶ برآورد می‌گردد که بسیار به عدد واقعی نزدیک است. با توجه به این که در بیماری کووید-۱۹ درصد موارد بدون علامت یا تحت بالینی - خصوصاً در سنین پائین‌تر- زیاد است، مستقیماً امکان برآورد دقیقی از متوسط سن ابتلا نیست و لذا از این فرمول در عمل شاید نتوان برای برآورد عدد مولد پایه بهره برد. اما شاید بتوانیم با کمک برآوردهای انجام شده به روش‌های دیگر، با استفاده از فرمول ۲ متوسط سن ابتلا به بیماری کووید-۱۹ را تخمین بزنیم. اگر امید به زندگی ۸۰ سال و عدد مولد پایه بین ۳ تا ۴ باشد، متوسط سن ابتلا به این بیماری تقریباً بین ۳۰ تا ۴۰ سال برآورد می‌شود.

یک روش ساده دیگر برای برآورد عدد مولد پایه استفاده از میزان رشد بیماری در جامعه با در نظر گرفتن مقادیر دوره نهفتگی و عفونت‌زایی بیماری است. عدد مولد پایه با این روش با استفاده از سه عامل قابل برآورد خواهد بود: (۱) متوسط دوره نهفتگی بیماری (۲) متوسط دوره بیماری‌زایی (۳) رشد بیماری در جامعه. برای محاسبه می‌توان از فرمول زیر استفاده کرد [۱۵]:

$$R_0 = K^2(LD) + K(L + D) + 1 \quad \text{فرمول ۳:}$$

در فرمول فوق L متوسط دوره نهفتگی، D متوسط دوره بیماری‌زایی و K میزان رشد بیماری در مقیاس لگاریتمی می‌باشد. برای محاسبه K می‌توان از فرمول ۳ استفاده کرد که در آن Y تعداد بیماران و t زمان را نشان می‌دهد [۱۵]:

$$K = [Ln(Y_t/Y_0)]/t \quad \text{فرمول ۴:}$$

تفسیر عدد مولد پایه:

بیماری‌ها بر اساس عدد مولد پایه به سه گروه قابل تقسیم هستند: الف) عدد مولد پایه کمتر از یک ($R_0 < 1$): نشانه رو به کاهش بودن بیماری در جامعه است. این وضعیت در شرایط حذف یا ریشه‌کنی بیماری‌ها قابل مشاهده است و حالتی کاملاً مطلوب، ولی کمتر قابل دستیابی است، ب) عدد مولد پایه برابر با یک ($R_0 = 1$): این حالت به معنای رسیدن به تعادل اندمیک بیماری می‌باشد و در همه‌گیری‌ها نشانه تثبیت وضعیت بیماری است (یعنی سیر بیماری ثابت است و حالت افزایشی یا کاهش‌ی ندارد). هدف از مداخلات در همه‌گیری‌ها این است که وضعیت یک بیماری عفونی از حالت هشدار (اپیدمی) به حالت غیر هشدار (اندمی) برسد و این تغییر را می‌توان رسیدن به این عدد دانست ($R_0 = 1$ goal ج) عدد مولد پایه بیش‌تر از یک ($R_0 > 1$): در این حالت بروز بیماری در جامعه فزاینده است و در غیاب اقدامات عملی برای محدود ساختن چرخه انتقال در جامعه گسترش خواهد یافت [۳۰، ۱۱، ۱۰].

ایمنی گروهی و ارتباط آن با عدد مولد پایه:

در برخی بیماری‌ها نظیر آبله، فلج اطفال یا سرخک مخزن و میزبان عامل بیماری‌زا صرفاً انسان است و بیماری فقط از انسان به انسان قابلیت انتقال دارد. در این حالت در صورت مصونیت درصد قابل توجهی از افراد جامعه، خطر ابتلای افراد حساس بسیار کاهش می‌یابد، به طوری که گویی آن‌ها بدون این که مبتلا به بیماری شوند، نسبت به آن مصونیت پیدا کرده‌اند. به این حالت "ایمنی گروهی" می‌گویند. ایمنی گروهی زمانی روی می‌دهد که افراد حساس به طور کاملاً تصادفی در میان جامعه پخش شده باشند. حضور این شرایط در کنار وجود یک واکسن نسبتاً موثر نه تنها از وقوع همه‌گیری پیشگیری می‌کند، حتی می‌تواند باعث حذف یا حتی ریشه‌کن شدن آن بیماری از جامعه شود. موفقیت بشر در ریشه‌کنی آبله و فلج اطفال تا حد زیادی به دلیل ایجاد شرایط این نوع ایمنی بوده است [۳۲، ۳۱]. اما اگر افراد حساس از متن جامعه جدا شوند یا به هر دلیلی تعداد افراد ایمن در جامعه از یک حدی کم‌تر شود، سطح ایمنی گروهی جامعه تنزل می‌یابد. در این شرایط احتمال وقوع همه‌گیری افزایش می‌یابد. مثلاً دلیل بروز همه‌گیری‌های سرخک در دانش‌آموزان دبیرستانی یا دانشجویان ساکن خوابگاه‌ها همین است [۳۳]. در این صورت چنانچه بتوان درصد افراد ایمن جامعه را افزایش داد، از وقوع همه‌گیری پیشگیری خواهد شد. در مورد بیماری سرخک که دارای یک واکسن نسبتاً موثر می‌باشد، انجام واکسیناسیون‌های همگانی در جامعه می‌تواند با تقویت یا جبران ایمنی گروهی از وقوع

نتیجه‌گیری

برآورد عدد مولد پایه در همه‌گیری کووید-۱۹ نه تنها در شناخت بهتر رفتار این همه‌گیری و پیش‌بینی سیر آن حائز اهمیت بوده و کاربرد دارد، در انتخاب نوع و زمان اقدامات کنترلی و پایش تاثیر آن‌ها بر همه‌گیری نیز ارزشمند است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند مراتب تشکر و قدردانی خود را از همکار اپیدمیولوژیست، جناب آقای دکتر علی عالمی بابت راهنمایی در نگارش مقاله اعلام نمایند.

منابع

- [1] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology* 2020; 200490.
- [2] MacKenzie D. Covid-19 goes global. *Elsevier*; 2020.
- [3] Coronavirus disease (COVID-19) outbreak, Situation Report-86 WHO; 2020 [March 8]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [4] Tuite AR, Bogoch I, Sherbo R, Watts A, Fisman DN, Khan K. Estimation of COVID-2019 burden and potential for international dissemination of infection from Iran. *Med Rxiv* 2020.
- [5] Chen D, Zhou T. Control Efficacy on COVID-19. *ArXiv preprint arXiv: 200300305* 2020.
- [6] Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1966-1970.
- [7] Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed. *N E J Med* 2020; 382: 1194-1196.
- [8] Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle PY, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *The Lancet* 2020; 395: 871-877.
- [9] Peng L, Yang W, Zhang D, Zhuhe C, Hong L. Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling. *arXiv preprint arXiv:200206563* 2020.
- [10] Castillo-Chavez C, Feng Z, Huang W. On the computation of R_0 and its role on. *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases: an introduction*. 2002; 1: 229.
- [11] Blackwood JC, Childs LM. An introduction to compartmental modeling for the budding infectious disease modeler. *Lett Biomath* 2018; 5: 195-221.
- [12] Chen S, Yang J, Yang W, Wang C, Bärnighausen T. COVID-19 control in China during mass population movements at New Year. *The Lancet* 2020; 395: 764-766.
- [13] Giesecke J. *Modern infectious disease epidemiology*. second ed. London: Arnold; 2002.
- [14] Choi S, Ki M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of Novel Coronavirus disease (COVID-19) using mathematical model in Republic of Korea. *Epidemiol Health* 2020; e2020011.
- [15] Cao Z, Zhang Q, Lu X, Pfeiffer D, Jia Z, Song H, Zeng DD. Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. *medRxiv* 2020.
- [16] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Internal Med* 2020.
- [17] Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis* 2020.
- [18] Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical

همه‌گیری پیشگیری کند یا آن را کنترل نماید. یکی از کاربردهای مهم عدد مولد پایه برای پیشگیری یا کنترل همه‌گیری‌ها در شرایط وجود واکسن، تعیین حداقل پوشش واکسیناسیون عمومی در بسیج‌های مقابله با همه‌گیری در جامعه می‌باشد. درصد پوشش از رابطه زیر قابل محاسبه است [۱۱]:

$$\text{فرمول ۴: } 1 - (goal R_0/R_0)$$

به عنوان مثال برای پیشگیری (یا کنترل) همه‌گیری سرخک با در نظر گرفتن عدد مولد پایه برابر با ۱۸، ۹۴٪ جامعه باید طی یک اقدام عمومی واکسینه شوند. اما برای بیماری کووید-۱۹ که یک بیماری نوید تلخی می‌شود شرایط اصلاً به این سادگی نیست. این بیماری از سه جنبه با سرخک متفاوت است: (۱) داشتن مخزن غیرانسانی [۳۴]، (۲) بالا بودن درصد افراد حساس، و (۳) نداشتن واکسن موثر [۳۵]. بنابراین سطح ایمنی گروهی در مقابل این بیماری اصولاً پایین یا متزلزل خواهد بود. اما همین سطح از ایمنی هم در صورت تقویت می‌تواند به کنترل همه‌گیری کمک کند. با توجه به نبود واکسن به نظر می‌رسد تنها راه مصونیت افراد حساس نسبت به بیماری خروج از چرخه انتقال (با رعایت اقدامات بهداشتی) یا ابتلای به بیماری باشد (ایمنی فعال طبیعی). پس اگر عدد مولد پایه را برای کووید-۱۹ برابر با ۲ فرض کنیم، طبق فرمول ۳، ۵۰٪ جامعه یا باید از چرخه انتقال خارج شوند یا به این بیماری مبتلا شوند تا دستیابی به عدد مولد پایه هدف ($goal R_0 = 1$) اتفاق بیفتد [۳۶، ۱۱].

با توجه به این که مداخلات بهداشتی و تغییر مثبت در رفتار مردم جامعه می‌تواند تا حدی عدد مولد پایه را اصلاح نماید، لذا در غیاب واکسن به عنوان یک راه مطمئن پیشگیری از بیماری و در شرایطی که محققین در حال ساخت واکسن هستند، لازم است بر استفاده از تنها ابزار موجود برای شکستن راه انتقال میان مردم یعنی اقدامات سختگیرانه و همگانی بهداشتی تاکید نمود [۳۷، ۱۲، ۵]. بدیهی است در صورت عدم تولید واکسن موثر بیماری در پایان همه‌گیری به صورت اندمیک در جامعه خواهد ماند، ولی به دلیل ایجاد ایمنی گروهی دیگر حالت انفجاری نخواهد داشت و تحت کنترل در خواهد آمد. این را هم از نظر نباید دور داشت که به دلیل تغییر در ترکیب جامعه یا جهش در ژنوم ویروس امکان بروز همه‌گیری‌های بعدی هرگز منتفی نیست و رعایت اصول بهداشتی و نهادینه شدن رفتارهای صحیح فردی و اجتماعی در پیشگیری از همه‌گیری‌های بعدی امری اجتناب‌ناپذیر است.

(COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Prevent Med Public Health* 2020.

[28] Stein RA. Super-spreaders in infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e510-e513.

[29] Hilton J, Keeling MJ. Estimation of country-level basic reproductive ratios for novel Coronavirus (COVID-19) using synthetic contact matrices. *medRxiv* 2020.

[30] Shao N, Cheng J, Chen W. The reproductive number R_0 of COVID-19 based on estimate of a statistical time delay dynamical system. *medRxiv* 2020.

[31] Conyn-van Spaendonck MA, De Melker HE, Abbink F, Elzinga-Gholizadea N, Kimman TG, van Loon T. Immunity to poliomyelitis in The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 207-214.

[32] Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 911-916.

[33] Plans P, Torner N, Godoy P, Jane M. Lack of herd immunity against measles in individuals aged < 35 years could explain re-emergence of measles in Catalonia (Spain). *Int J Infect Dis* 2014; 18: 81-83.

[34] Murdoch DR, French NP. COVID-19: another infectious disease emerging at the animal-human interface. *N Zealand Med J* 2020; 133: 12.

[35] Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* 2020; 12: 254.

[36] Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health* 2020.

[37] Mukhtar F, Mukhtar N. Coronavirus (Covid-19): let's prevent not panic. *J Ayub Med College Abbottabad* 2020; 32.

interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. 2020.

[19] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105932.

[20] Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chem* 2020.

[21] Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess Cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 201-204.

[22] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Eng J Med* 2020.

[23] Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, He G, Song T, Huang Q, Rong Z. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020.

[24] Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S, group Cnw. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis. *Well Open Res* 2020; 5: 17.

[25] Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020.

[26] Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner NW, Ke R. The novel coronavirus, 2019-nCoV, is highly contagious and more infectious than initially estimated. *arXiv preprint arXiv:200203268* 2020.

[27] Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. The estimate of the basic reproduction number for novel coronavirus disease

Review article

Evaluation of the epidemiological pattern of COVID-19 applying basic reproduction number: An educational review article

Majid Mirmohammadkhani (Ph.D, M.D)^{2,1}, Fatemeh Paknazar (Ph.D)^{*2,1}, Ali Rashidy-pour (Ph.D)³

1 - Social determinants of health research center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 – Dept. of Epidemiology and Biostatistics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 9123316846 Paknazar2306@yahoo.com

Received: 9 Mar 2020; Accepted: 24 Apr 2020

After the onset of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, and its spread to other countries, confrontation with it as an international emergency in all countries was seriously on the agenda of governments. Our country was not immune to this outbreak. Effective measures to combat this new virus would be certainly based on a proper understanding of the epidemiological pattern and its evaluation in the community. Under these circumstances, proper understanding and use of epidemiology-based indicators or approaches are more than ever needed by authorities and decision-makers. One of the most important and commonly used indices that have been used in most epidemics, including the COVID-19 outbreak, is the Basic Reproduction Number (R_0). Given the increasing need for the medical community and health care staff to deepen their understanding of the epidemiological concepts in dealing with epidemics, this article aimed to define R_0 and its application in the evaluation and monitoring of the COVID-19 epidemiological pattern in society.

Keywords: COVID-19, Outbreaks, Epidemiology, Basic Reproduction Number.